

ENTERIC METABOLISM-IMPROVING AGENT**Publication Number:** 10-029945 (JP 10029945 A) , February 03, 1998**Inventors:**

- YANAGIDAIRA SHUICHI
- IKEUCHI YOSHIHIRO
- YABE KYOKO
- TOMIZAWA AKIRA
- ISHIKAWA HIDETOSHI

Applicants

- SNOW BRAND MILK PROD CO LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 08-206537 (JP 96206537) , July 17, 1996**International Class (IPC Edition 6):**

- A61K-031/70
- A23C-009/123
- A23L-001/30
- C07H-007/027

JAPIO Class:

- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)
- 11.4 (AGRICULTURE--- Food Products)
- 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY--- Organic Compounds)

JAPIO Keywords:

- R059 (MACHINERY--- Freeze Drying)
- R120 (ULTRAFILTRATION, UF)

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine and a food or beverage capable of improving enteric metabolism by lowering pH in the intestine.

SOLUTION: This enteric metabolism-improving agent or this food or beverage contains sialyllactose or its salt as an active ingredient and lowers pH in intestine. It can be expected to enhance an organic acid amount in the intestines, lower pH and promote intestine-control action and decrease enteric bacterium producing carcinogen and prevent occurrence of cancer by orally administering the enteric metabolism-improving agent.

JAPIO

© 2001 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 5746845

New intestinal metabolism improving agent - comprises sialyl-lactose or its salt

Patent Assignee: SNOW BRAND MILK PROD CO LTD

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 10029945	A	19980203	JP 96206537	A	19960717	199815	B

Priority Applications (Number Kind Date): JP 96206537 A (19960717)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 10029945	A		5	A61K-031/70	

Abstract:

JP 10029945 A

New intestinal metabolism improving agent having pH lowering activity in intestine comprises sialyl-lactose or its salt as active ingredient.

Also claimed is food and drinks having pH lowering activity in intestine comprising sialyl-lactose or its salt.

USE - The composition is used for material for drugs or food and drinks because it improves intestinal metabolism by increasing the amount of various organic acids in intestine, resulting in lowering pH. The composition is also prevents cancer by decreasing intestinal bacteria which produce carcinogen.

Dwg.0/1

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 11746760

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-29945

(43) 公開日 平成10年(1998) 2 月 3 日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ACR		A 6 1 K 31/70	ACR
A 2 3 C 9/123			A 2 3 C 9/123	
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	A
// C 0 7 H 7/027			C 0 7 H 7/027	

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-206537

(22) 出願日 平成 8 年(1996) 7 月17日

(71) 出願人 000006699

雪印乳業株式会社

北海道札幌市東区苗穂町 6 丁目 1 番 1 号

(72) 発明者 柳平 修一

埼玉県鶴ヶ島市富士見 5 丁目 2 番 4 号

(72) 発明者 池内 義弘

埼玉県狭山市入間川3133-1 コスモ狭山

ロイヤルステージ1108

(72) 発明者 矢部 恭子

埼玉県所沢市旭町16-10 ベルアミ所沢

303

(74) 代理人 弁理士 藤野 清也 (外 1 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸内代謝改善剤

(57) 【要約】

【課題】 腸内のpHを低下させて腸内代謝を改善する医薬及び飲食品。

【解決手段】 シアリルラクトース又はその塩類を有効成分とする腸内のpHを低下させる腸内代謝改善剤及び飲食品。経口的に投与することにより腸内の有機酸量を高めてpHを低下させ整腸作用を促進する。また、発癌性物質を生成させる腸内細菌を減少させて癌発生を予防することが期待できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シアリルラクトース又はその塩類を有効成分とする腸内のpHを低下させる作用を有する腸内代謝改善剤。

【請求項2】 シアリルラクトース又はその塩類を配合して腸内のpHを低下させて腸内代謝を改善する飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、腸内の有機酸量を高めてpHを低下させる作用を有する腸内代謝改善剤及びこのようにして腸内代謝を改善する飲食品に関する。

【0002】

【従来の技術】食物繊維やオリゴ糖等の難消化性糖質は、胃や小腸で分解を受けずに大腸へ到達し、腸内細菌の発酵作用により、酢酸、プロピオン酸、酪酸、その他の有機酸に代謝される。そして、これらの有機酸は、脂質やタンパク質等と同様に大腸から吸収され、エネルギー源として利用されたり、腸管粘膜細胞の増殖や分化を促進する作用を示すことが知られている (Sakata et al., Br. J. Nutr., vol.58, p.95, 1987)。また、大腸内で有機酸が増加すると大腸内のpHが低下し、結腸ガンの発生が抑制されるという報告もある。すなわち、大腸内のpH低下により、胆汁酸やコレステロールから発癌物質を生成させる腸内細菌が減少し、その結果として、発癌物質の生成も抑制されるというものである。そして、酪酸は、ヒト結腸ガン細胞の増殖や分化を強く阻害するが、正常なヒト結腸上皮細胞の増殖や分化を促進するということが報告されている (Young, G.P., Report of the Tenth ROSS CONFERENCE on Medical Research, p.50, 1991)。さらに、結腸ガン患者の糞便のpHは、健康な人間の糞便のpHより高いという報告もあり、大腸内の有機酸が排便の促進や電解質の輸送促進等に影響を及ぼしているという報告もある。したがって、大腸内のpHを低下させることで、結腸ガン等の発生を低減させることができると共に、整腸作用を促進することができるものと考えられている (改訂新版, 食物繊維, 第一出版社発行, 1995)。

【0003】一方、シアリルラクトースは、N-アセチルノイラミン酸が乳糖のガラクトース残基に α 2 \rightarrow 3結合あるいは α 2 \rightarrow 6結合したシアル酸化合物であって、乳や乳製品中に微量に含まれていることが知られている。近年、このシアリルラクトースの生理効果が注目されだしており、例えば、N-アセチルノイラミン酸が乳糖のガラクトース残基に α 2 \rightarrow 3結合したシアリルラクトースは、胃炎の原因菌といわれているカンピロバクター・ピロリ (*Campylobacter pylori*) の粘膜への付着を阻害したり (Infect Immun., vol.56, pp.2896-2906, 1988)、新生児における脳膜炎や敗血症の原因菌であるS-型大腸菌の付着を阻害すること (Acta Paediatr., vol.82, pp.6-11, 1993) 等が知られている。また、N-アセ

チルノイラミン酸が乳糖のガラクトース残基に α 2 \rightarrow 6結合したシアリルラクトースは、A型インフルエンザウイルスのレセプターとして知られている (Nature, vol.333, pp.426-431, 1988)。さらに、シアリルラクトースはビフィズス菌の増殖因子であるともいわれているが、in vitroの実験で発酵性を示したビフィズス菌はビフィドバクテリウム・インファンチス (*Bifidobacterium infantis*) のみであることが報告されている (Idota, T., Biosci. Biotech. Biochem., vol.58, p.1720, 1994)。

【0004】なお、ビフィドバクテリウム・インファンチス (*Bifidobacterium infantis*) は、ヒト乳児期の腸内優勢菌であることが知られているが、加齢に伴い減少し、成人においては殆ど検出されないビフィズス菌である。したがって、成人にシアリルラクトースを摂取させたとしても、ビフィズス菌が増殖することは期待できない。また、ビフィズス菌は糖質を発酵して酢酸と乳酸を3:2の割合で産生するという特徴的な性質を有する腸内細菌であることが知られている (森下芳行, 腸内フローラの構造と機能, pp.110-114, 1990)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、種々のオリゴ糖が有する生理機能について探索を進めていたところ、シアリルラクトースを摂取すると腸内発酵により有機酸が生成して腸内pHが低下するということを見出し、本発明を完成するに至った。したがって、本発明は、シアリルラクトースを有効成分とする腸内のpHを低下させる作用を有する腸内代謝改善剤を提供することを課題とする。また、本発明は、シアリルラクトースを配合して腸内のpHを低下させて腸内代謝を改善する飲食品を提供することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明では、有効成分としてシアリルラクトース又はその塩類を使用する。シアリルラクトースとしては、乳由来のシアリルラクトース又はその塩類が望ましい。なお、乳由来のシアリルラクトースは、例えば、シアル酸含有オリゴ糖の分離方法 (特開平7-79800号公報) に開示されている方法に従って製造することができる。すなわち、チーズを製造する際に排出されるホエーを限外濾過膜で処理して蛋白質を除去し、これを擬似移動床式クロマト分離装置 (SMB) で処理することにより、5重量%程度のシアリルラクトースを含有する画分を得る。そして、この画分をロータリーエバポレーターで濃縮し、アニオン交換樹脂にシアリルラクトースを吸着させ、脱イオン水で中性糖を溶出した後、吸着したシアリルラクトースをグラジェント法により酢酸ナトリウムで溶出し、さらに、電気透析で脱塩し、減圧濃縮後、凍結乾燥することにより高純度のシアリルラクトースを得ることができる。また、ウシ初乳由来のシアリルラクトース及びヒト乳由来のシアリルラクトースが市販されている。また、シアリルラクト

ースの塩類としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩やカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩を例示することができる。

【0007】次に、シアリルラクトースの製造法を参考例を挙げて具体的に説明する。

【参考例1】チーズ製造に際して排出されたホエー1.50lを限外濾過膜（Cefilt, 分画分子量 10kDa, 膜面積 1.4m², NG フィルテック）で処理して蛋白質を除去し、さらに、シーディングにより乳糖結晶を除去し、得られる乳糖結晶母液をエバポレーターで濃度30%まで濃縮した後、擬似移動床式クロマト分離装置（SMB）で処理して処理液とした。なお、溶離液は脱イオン水を使用し、SMBは、カラムの直径25mm、長さ460mm の8塔型で、各々カチオン交換樹脂UBK510L（三菱化成）の対イオンをNa型として充填した。また、SMBの運転条件は、処理液供給量 3.4ml/min、溶離液供給量 5.8ml/min、ラフィネート抜き出し量 4.2ml/min、エキストラクト抜き出し量 5.0ml/min、カラム温度10℃、ステップ時間7.40分とした。このようにして、乳糖結晶母液濃縮液 31lを処理したところ、エキストラクトに乳糖等を含む非酸性糖画分 38lを、また、ラフィネートにシアリルラクトースを含む画分 46lをそれぞれ得た。

【0008】次に、このラフィネートをロータリーエバ

ポレーターで濃縮し、直径40cm×70cmのアニオン交換樹脂（Dow 1, 酢酸型）カラムに通液してシアリルラクトースを吸着させた。そして、充分量の水を通液して中性糖を溶出した後、0～0.06M の酢酸ナトリウムで吸着していたシアリルラクトースをグラジエント溶出した。この溶出条件によりシアリルラクトースは完全に分離、回収することができた。さらに、得られたシアリルラクトース溶出液を脱塩し、濃縮した後、凍結乾燥してシアリルラクトースの白色粉末480gを得た。なお、高速液体クロマトグラフィーでこのシアリルラクトースの純度を測定したところ、純度は97%以上であった。

【0009】このようにして得られたシアリルラクトースの腸内代謝改善効果は、次の通りであった。

【試験例1】参考例1で得られたシアリルラクトースを使用し、腸内pH及び各有機酸量を調べた。なお、実験動物として8週齢のSD系雄ラット（日本チャールズリバー）を使用した。まず、全てのラットを標準食（AIN-93 G）で7日間予備飼育した後、1群6匹からなる5群に分け、表1に示した組成の飼料をそれぞれの群に投与した。

【0010】

【表1】

	Cont	Lac	GL	NANA	SL
α-コーンスターチ	13.2	13.2	13.2	13.2	13.2
コーンスターチ	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7
ミルクカゼイン	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
上白糖	10.0	6.0	6.0	6.0	6.0
大豆油	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
結晶セルロースパウダー	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ミネラル混合 ¹⁾	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ビタミン混合 ²⁾	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Ｌ-シスチン	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
重酒石酸コリン	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
第三ブチルヒドロキノン	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014
乳糖	—	4.0	—	—	—
ガラクトオリゴ糖	—	—	4.0	—	—
N-アセチルノイラミン酸	—	—	—	4.0	—
シアリルラクトース	—	—	—	—	4.0

Cont : 対照群

Lac : 乳糖投与群

GL : ガラクトオリゴ糖投与群

NANA : N-アセチルノイラミン酸投与群

SL : シアリルラクトース投与群

¹⁾ : AIN-93-G-MX-OYC

²⁾ : AIN-93-VX-OYC

【0011】ラットの飼育は、湿度60%、室温24℃、li

ght-darkコントロール12時間の条件下で行い、ラットに

飼料及びイオン交換水を自由に摂取させて2週間飼育した。そして、2週間後、ラットをエチルエーテルで麻酔して盲腸を摘出し、盲腸の重量を測定した後、盲腸内容物を採取してpH及び各有機酸量を測定した。図1にpH

を、表2に各有機酸量をそれぞれ示す。

【0012】

【表2】

盲腸内容物の有機酸組成			単位(mg/盲腸内容物)		
	Cont	Lac	GL	NANA	SL
乳 酸	0.3±0.1	0.2±0.1	0.9±0.3	0.2±0.2	0.5±0.2
酢 酸	8.7±1.9	9.4±2.1	15.3±3.0a, b	19.5±3.0a, b	16.5±6.6a, b
リンゴ酸	0.2±0.1	0.3±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1	0.6±0.7
プロピオン酸	1.8±0.4	1.6±1.0	4.5±0.9a, b, d, e	1.6±0.9	1.3±0.8
コハク酸	3.3±1.8	6.3±2.1	5.2±3.3	11.8±3.3a, b	26.1±6.1a, b, c, d
イソ酪酸	0.2±0.0	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.1±0.1
酪 酸	2.4±0.8	2.2±1.0	3.1±1.6	3.4±1.6	6.4±2.8a, b, c, d
イソバレリアン酸	0.3±0.1	0.3±0.1	0	0.3±0.2	0
バレリアン酸	0.4±0.1	0.3±0.1	0	0.3±0.2	0.1±0.1
<hr/>					
全有機酸量	17.5±3.0	20.9±3.6	29.4±3.9a, b	37.5±4.1a, b	51.7±9.3a, b, c, d

Cont; 対照群、Lac;乳糖投与群、GL; ガラクトオリゴ糖投与群、
NANA; N-アセチルノイラミン酸投与群、SL; シアリルラクトース投与群
表中の値は、平均値(±標準誤差)

a : 対照群に対して有意差あり(p<0.05)

b : 乳糖群に対して有意差あり(p<0.05)

c : ガラクトオリゴ糖に対して有意差あり(p<0.05)

d : N-アセチルノイラミン酸に対して有意差あり(p<0.05)

e : シアリスラクトースに対して有意差あり(p<0.05)

【0013】シアリルラクトース投与群の盲腸内容物のpHはpH6以下で、他の群と比較して有意に低いことが判った。また、シアリルラクトース投与群の盲腸内容物の総有機酸量は、他の群と比較して有意に増加していた。なお、シアリルラクトース投与群の盲腸内容物の各有機酸量については、他の群と比較して乳酸量が高い傾向であったものの有意な差は認められなかった。したがって、シアリルラクトースの投与による盲腸内pHの低下は、ビフィズス菌以外の腸内細菌の発酵により生成した有機酸の影響によるものであると考えられる。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明では、腸内代謝改善剤の有効成分として、シアリルラクトースを使用する。このシアリルラクトースは白色の粉末状もしくは固形状であり、担体、その他製剤に用いられる慣用の成分と共に、あるいはそのまま製剤化すれば良い。製剤の形態としては、通常、糖衣錠やタブレット等の錠剤、顆粒剤、液剤、カプセル等として、経口的に投与できる医薬とすれば良い。また、このシアリルラクトースを栄養組成物等を含む飲食品に配合して使用しても良い。このような飲食品としては、例えば、高齢者用機能性食品等、あるいはヨーグルト、チーズ、パン、飲料等を挙げることができる。なお、腸内代謝改善効果を発揮させるためには、成人一日当たり少なくとも10mg/kg体重、望ましくは30~100mg/kg体重のシアリルラクトースを摂取させると良い。

【0015】

【実施例1】参考例1で得られたシアリルラクトース1.1gを日本薬局方の内服用ゼラチンカプセル000号に充填し、腸内代謝改善剤を製造した。

【0016】

【実施例2】生乳5kg、脱脂乳0.5kg、バター140g及び温水3.6kgを混合した混合乳に、シアリルラクトース40gを加えてホモゲナイザーで均質化し、95℃で10分間殺菌した後、42℃まで冷却して原料ミックスとした。この原料ミックスに、ラクトバチルス・ブルガリクス(*Lactobacillus bulgaricus*)及びストレプトコッカス・サーモフィルス(*Streptococcus thermophilus*)の混合スターターを接種した後、500ml容量の紙容器に充填した。そして、42℃で4時間発酵させ、腸内代謝改善作用を賦与したヨーグルトを製造した。なお、このヨーグルトには、100g当たり0.4gのシアリルラクトースが含まれていた。

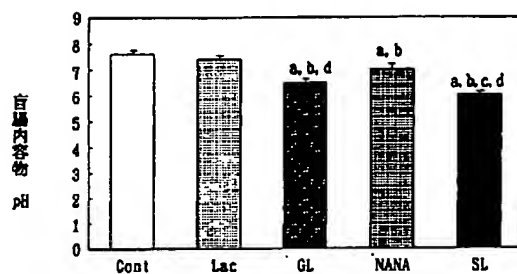
【0017】

【発明の効果】シアリルラクトースは、腸内の各有機酸量を高めてpHを低下させることにより腸内代謝改善効果を発揮するので、医薬や飲食品の素材として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】試験例1の飼料を投与したラットの盲腸内容物のpHを示す。

【図1】



Cont: 対照群、Lac: 乳糖投与群、GL: ガラクトオリゴ糖投与群
 NANA: N-アセチルノイラミン酸投与群、SL: シアリルラクトース投与群
 a: 対照群に対して有意差あり($p < 0.05$)
 b: 乳糖投与群に対して有意差あり($p < 0.05$)
 c: ガラクトオリゴ糖投与群に対して有意差あり($p < 0.05$)
 d: N-アセチルノイラミン酸投与群に対して有意差あり($p < 0.05$)

フロントページの続き

(72)発明者 富澤 章
 埼玉県入間市豊岡5-3-33 アーデン豊
 岡710

(72)発明者 石川 秀敏
 北海道札幌市手稲区前田3-3-8-3